

**PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

**Patent number:** JP2000355551  
**Publication date:** 2000-12-26  
**Inventor:** KAWAHARA YOSHIKAZU; OMORI HIROMASA  
**Applicant:** NIKKEN CHEMICALS CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** A61K45/06; A61K31/00; A61K31/34; A61K31/35;  
A61K31/38; A61K31/415; A61K31/425; A61K31/44;  
A61K31/47  
- **european:**  
**Application number:** JP19990168017 19990615  
**Priority number(s):** JP19990168017 19990615

**Abstract of JP2000355551**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a pharmaceutical composition having synergistically high prophylactic and therapeutic effects on various kinds of inflammatory diseases, reduced in adverse effects and useful as a prophylactic or a therapeutic agent by including two specific enzyme inhibitors in combination. **SOLUTION:** This composition is obtained by including (A) a leukotriene converting enzyme inhibitor and (B) a thromboxane converting enzyme inhibitor. The ingredient A is preferably at least one kind such as 6- [3-fluoro-5-(4- methoxytetraphydropyran-4-yl)phenoxy]methyl}-1-methylquinolin-2(1H)-one or 4-[(6-hydroxy-4,5,7-trimethyl-2-benzothiazolyl)aminomethyl]benzenesulf onamide hydrochloride. The ingredient B is preferably at least one kind such as ozagrel or isbogrel. The administration ratio of the ingredients A to B is usually within the range of (1:50) to (50:1) expressed in terms of weight ratio.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-355551

(P2000-355551A)

(43)公開日 平成12年12月26日 (2000.12.26)

(51)Int.Cl'	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 61 K 45/06		A 61 K 45/06	4 C 0 8 4
31/00	6 2 9	31/00	6 2 9 4 C 0 8 6
	6 4 3		6 4 3 D
31/34	6 0 1	31/34	6 0 1
31/35	6 0 2	31/35	6 0 2

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-168017	(71)出願人 日研化学株式会社 東京都中央区築地5丁目4番14号
(22)出願日 平成11年6月15日(1999.6.15)	(72)発明者 川原 善和 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研 化学株式会社 大宮研究所内
	(72)発明者 大森 裕正 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研 化学株式会社 大宮研究所内
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 炎症性疾患に対して優れた抑制効果を有する  
炎症予防剤又は治療剤の提供。

【解決手段】 炎症疾患の治療剤の有効成分であるロイ  
コトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素  
阻害剤からなる医薬組成物。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤からなる医薬組成物。

【請求項2】 ロイコトリエン変換酵素阻害剤がザイリュートン、6-[[3-フルオロ-5-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェノキシ]メチル]-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(ZD-2138)、4-[(6-ヒドロキシ-4,5,7-トリメチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノメチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(E-6080)、(+)-(S)-2-[6-(2-キノリンイルメトキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸(Wy-50295)、N-(6-フェノキシ-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル)-N-ヒドロキシ尿素(CGS-23885)、N-[3-[5-(4-フルオロフェノキシ)-2-フリル]-1-メチル-2-プロピニル]-N-ヒドロキシ尿素(A-78773)および(R)-2-シクロペンチル-2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル]酢酸(Bay-x-1005)の少なくとも1種である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 トロンボキサン変換酵素阻害剤が、オザグレル、ナファグレル、リドグレル、イミトロダスト、イスボグレル、(E)-2-(4-メトキシ-3,6-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロベンジリデン)-7-(3-ヒリジル)ヘプタン酸(E-6700)および4-[ヒドロキシ-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メチル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウム塩(Y-20811)の少なくとも1種である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる、アラキドン酸代謝物が関わる疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項5】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる、トロンボキサンA<sub>2</sub>とロイコトリエン類が関与する疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項6】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる、プロスタグラジン類により改善される疾患の予防剤又は治療剤。

【請求項7】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる炎症の予防剤又は治療剤。

【請求項8】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる抗アレルギー剤。

【請求項9】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる抗喘息薬。

【請求項10】 請求項1～請求項3記載の医薬組成物からなる皮膚炎治療薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ロイコトリエン変

換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤から成る医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】喘息等のアレルギー性炎症疾患におけるケミカルメディエーターの役割が急速に解明され、ヒスタミンに加え血小板活性化因子(PAF)、ロイコトリエン類、トロンボキサンA<sub>2</sub>等が知られるようになった(「アレルギーの領域」牧野荘平ら;3(1),67-72(1996)、永井博式ら;3(1),51-58(1996)、藤村政樹;3(1),60-65(1996))。このうち、ロイコトリエン類は、アラキドン酸より5-リポキシゲナーゼの作用により生成されることが、また、トロンボキサンA<sub>2</sub>は、アラキドン酸よりシクロオキシゲナーゼの作用を経た後トロンボキサン合成酵素により生成されることが解明されている(藤村政樹「アレルギーの領域」3(1),60-65(1996))。

【0003】ロイコトリエン類及びトロンボキサンA<sub>2</sub>は、いずれも種々の炎症及びアレルギー疾患、例えばリウマチ性関節炎、骨関節炎、痛風等の関節の炎症;炎症性腸疾患、胃炎等の胃腸系の炎症;乾癥、湿疹、皮膚炎等の皮膚病;喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎等の呼吸性疾患;虚血性疾患、脳虚血性疾患、心虚血性疾患にかかわっていることが判明している(山本尚三ら「プロスタグラジン研究法」東京化学同人編(1987)等)。従って、従来からこれらのメディエーターの薬理活性を抑えるために、変換酵素阻害剤や受容体拮抗剤についての研究が進められている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、炎症疾患のメディエーターであるロイコトリエン類の薬理活性をロイコトリエン変換酵素阻害剤で抑制させる治療方法やトロンボキサンA<sub>2</sub>の薬理活性をトロンボキサン変換酵素阻害剤で抑制させる治療法は、十分な治療効果が得られていない。

## 【0005】

【発明が解決するための手段】本発明者は、各種炎症疾患の予防と治療の研究を重ねた結果、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤を組み合わせて使用することにより、各種炎症疾患の予防又は治療効果を著しく高められる方法を見いだした。即ち、本発明の要旨は、ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤からなる医薬組成物に存する。

【0006】本発明の好ましい態様によれば、ザイリュートン、6-[[3-フルオロ-5-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェノキシ]メチル]-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(ZD-2138)、4-[(6-ヒドロキシ-4,5,7-トリメチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノメチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(E-6080)、(+)-(S)-2-[6-(2-キノリンイルメトキシ)-2-ナフ

BEST AVAILABLE COPY

チル] プロピオン酸 (Wy-50295)、N-(6-フェノキシ-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル)、-N-ヒドロキシ尿素 (CGS-23885)、N-[3-[5-(4-フルオロフェノキシ)-2-フリル]-1-メチル-2-プロピニル] -N-ヒドロキシ尿素 (A-78773)、(R)-2-シクロベンチル-2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル] 酢酸 (Bay-x-1005) から選択されるロイコトリエン変換酵素阻害剤と、オザグレル、ナファグレル、リドグレル、イミトロダスト、イスボグレル、(E)-2-(4-メトキシ-3,6-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロベンジリデン)-7-(3-ビリジル)ヘプタン酸 (E-6700)、4-[ヒドロキシ-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メチル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウム塩 (Y-20811) から選択されるトロンボキサン変換酵素阻害剤からなる医薬組成物を炎症予防剤又は治療剤として、詳しくは抗アレルギー剤、抗喘息薬、皮膚炎治療薬を提供する。

## 【0007】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を詳細に説明する。本発明で使用されるロイコトリエン変換酵素阻害剤としては、例えば特開昭63-264456号公報、特開平2-268157号公報、米国特許第4,929,623号公報、米国特許第5,208,344号公報、特開平3-83979号公報、特表平5-508861号公報、特表平2-19359号公報等に記載されている化合物群が挙げられる。これらの化合物が不斉炭素を有している場合は、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物も本発明に使用することができる。さらに薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も本発明に使用することができる。

【0008】好ましいロイコトリエン変換酵素阻害剤としては以下の化合物が挙げられる。特開昭63-264456号公報等に記載されるザリュートン (化学名: N-(1-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルエチル)-N-ヒドロキシ尿素)。ザリュートンは不斉炭素を有しており、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物を使用できる。さらにこの化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。

【0009】特開平2-268157号公報等に記載される6-[3-フルオロ-5-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェノキシ]メチル]-1-メチルキノリン-2(1H)-オン (以下、ZD-2138と略す)。この化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。米国特許第4,929,623号公報等に記載される4-[(6-ヒドロキシ-4,5,7-トリメチル-2-ベンゾチアゾリル)アミノメチル]ベンゼン

スルホンアミド 塩酸塩及びこの化合物の遊離塩基。この化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。

【0010】米国特許第5,208,344号公報等に記載される(+)-(S)-2-[6-(2-キノリンイルメトキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸。この化合物は不斉炭素を有しており、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物も使用できる。さらにこの化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。特開平3-83979号公報等に記載されるN-(6-フェノキシ-2H-1-ベンゾピラン-3-イルメチル)-N-ヒドロキシ尿素。この化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も包含する。

【0011】特表平5-508861号公報等に記載されるN-[3-[5-(4-フルオロフェノキシ)-2-フリル]-1-メチル-2-プロピニル] -N-ヒドロキシ尿素。この化合物は不斉炭素を有しており、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物を使用できる。さらにこの化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。特表平2-19359号公報等に記載される(R)-2-シクロベンチル-2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル] 酢酸。この化合物は不斉炭素を有しており、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物を使用できる。さらにこの化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。

【0012】本発明で使用されるトロンボキサン変換酵素阻害剤としては、例えば特開昭57-131769号公報、特開平1-316318号公報、特開昭62-161759号公報、特開昭62-252784号公報、特開昭58-219162号公報、特開平5-78321号公報、特開昭61-277670号公報等に記載されている化合物群が挙げられる。これらの化合物が不斉炭素を有している場合は、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物も本発明に使用することができる。さらに薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も本発明に使用することができる。また、トロンボキサン変換酵素阻害剤のカルボン酸部分が薬理上許容されるエステル又はアミドを形成する場合、そのエステル及びアミドも使用できる。

【0013】好ましいトロンボキサン変換酵素阻害剤としては以下の化合物が挙げられる。特開昭57-131769号公報等に記載されるオザグレル (化学名: (E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペニ酸)。オザグレルが薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、塩酸オザグレル等の塩及び水和物も使用できる。特開平1-31

6318号公報等に記載されるナファグレル（化学名：6-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸）。ナファグレルが薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、塩酸ナファグレル等の塩及び水和物も使用できる。

【0014】特開昭62-161759号公報等に記載されるリドグレル（化学名：(E)-5-[3-ビリジル-(3-トリフルオロメチルフェニル)メチレン]アミノ]オキシベンタン酸）。リドグレルは不斉炭素を有しており、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物も使用できる。さらにリトグレルが薬理上許容される塩や水和物を形成する場合はそれら化合物の塩、水和物も包含する。特開昭62-252784号公報等に記載されるイミトロダスト（化学名：2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-カルボン酸）。イミトロダストが薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、イミトロダストナトリウム等の塩及び水和物も使用できる。

【0015】特開昭58-219162号公報等に記載されるイスボグレル（化学名：(E)-7-フェニル-7-(3-ビリジル)-6-ヘプテン酸）。イスボグレルが薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も包含する。特開平5-78321号公報等に記載される(E)-2-(4-メトキシ-3,6-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロベンジリデン)-7-(3-ビリジル)ヘプタン酸。この化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩、水和物も包含する。

【0016】特開昭61-277670号公報等に記載される4-[ヒドロキシ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メチル]-3,5-ジメチル安息香酸ナトリウム塩。この化合物は不斉炭素を有しており、その光学異性体及びそれらの異性体の混合物を使用でき、この化合物の遊離酸も使用できる。この化合物が薬理上許容される塩や水和物を形成する場合は、それら化合物の塩及び水和物も使用できる。

【0017】本発明において、ロイコトリエン変換酵素阻害剤は、1種又は2種以上が選択され、トロンボキサン変換酵素阻害剤も1種又は2種以上から選択されるが、好適には、ロイコトリエン変換酵素阻害剤から1種が選択され、トロンボキサン変換酵素阻害剤からも1種が選択され、組み合わせて使用される。本発明のロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤からなる医薬組成物は、各種炎症疾患に対して優れた抑制効果を示すため、抗アレルギー剤、抗喘息薬、皮膚炎治療薬等の各種炎症予防剤又は治療剤として有用である。

【0018】本発明によれば、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤とが組み合わさ

れて使用されることにより、各々の単剤が単独で使用されることに比べ、優れた各種炎症予防効果又は治療効果を示す。このような効果は必ずしもロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤が同時に体内に存在していなくてもたらされる。つまり、一方の薬剤が先に作用し代謝された後でも、もう一方の薬剤の効果が単独使用時より優れた効果を示すものである。

【0019】しかしながら、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤は同時に投与されることが簡便であり、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤の配合剤の形態で投与することが望ましい。但し、製剤技術上、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤を物理的に混合することが好ましくない場合、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤は同時に投与しなくても優れた効果を示すので、それぞれの酵素阻害剤を適当な間隔を置いて投与することもできる。この場合ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤の投与間隔は、臨床上又は動物実験により確認することができる。

【0020】本発明のロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤からなる医薬組成物の投与経路は一般的に経口である。従って、ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤は、それぞれ単独で散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の別々の単位投与形態をとることもできるが、混合して1個の単位投与形態に調製することもできる。その他の投与経路としては、一般に皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等の注射剤；点滴剤；経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等の外用剤；直腸坐剤、腫瘍坐剤等の坐剤が挙げられる。

【0021】これらの製剤は、通常一般的に用いられる公知の方法により製造することができる。経口剤は、ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤の有効成分に、例えば乳糖、白糖、デンプン、マンニトール、エリスリトール、結晶化セルロース等の賦形剤；炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤； $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロイド等の結合剤；又はタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等の滑潤剤などを添加して圧縮成型し、ついで必要により味のマスキング、腸溶性又は持続性のため公知の方法でコーティングすることにより製造される。

【0022】注射剤は、ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤の有効成分を、例えばツイーン80（アトラスパウダー製）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カル

ポキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の分散剤；メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等の保存剤、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖等の等張強化剤などと共に蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等の水性溶剤又はオリーブ油、ゴマ油、プロピレングリコール等の油性溶剤などに溶解、懸濁又は乳化させ製造される。

【0023】外用剤は、ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤の有効成分を固状、半固状又は液状の組成物とすることにより製造される。例えば固状の組成物は、有効成分をそのまま又はラクトース、マンニトール、エリスリトール、デンプン等の賦形剤；天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体等の増粘剤などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性、油性のゲル剤又は軟骨状の物がよい。これらの組成物はいずれもpH調整剤、防腐剤等を含んでいてもよい。

【0024】坐剤は、ロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤の有効成分を、油性又は水性の固状、半固状若しくは液状の組成物とすることにより製造される。用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド、中級脂肪酸、植物油などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0025】本発明において使用されるロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の投与量を参考にすればよいが、投与対象である患者の病的状態、年齢、性別、体重、投与時間、剤形、投与方法、他の薬剤の組み合わせ等により調製する。例えばロイコトリエン変換酵素阻害

〔製剤例1〕

錠剤の調製

ロイコトリエン変換酵素阻害剤 (ZD-2138)	12.5 g
トロンボキサン変換酵素阻害剤 (イスボグレル)	12.5 g
乳糖	62.0 g
コーンスター	40.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0 g
ステアリン酸マグネシウム	1.0 g

【0029】上記のロイコトリエン変換酵素阻害剤、トロンボキサン変換酵素阻害剤、乳糖及びコーンスターを均一になるまで混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースの5W/V%エタノール溶液を加えて練合、顆粒

〔製剤例2〕

カプセル剤の調製

ロイコトリエン変換酵素阻害剤 (ZD-2138)	12.5 g
トロンボキサン変換酵素阻害剤 (イスボグレル)	12.5 g

剤を例にとると、ザイリュートンと6-[3-フルオロ-5-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェノキシ]メチル]-1-メチルキノリン-2(1H)-オンとでは、病的モデル動物を用いたイン・ビボの活性が異なるので、これら2薬剤の投与量は1桁かそれ以上異なり得る。同様に、トロンボキサン変換酵素阻害剤も投与量は異なり得る。

【0026】本発明のロイコトリエン変換酵素阻害剤及びトロンボキサン変換酵素阻害剤からなる医薬組成物は、各々の薬剤を単独で使用する場合と比較して各種炎症疾患に対する効果が相加又は相乗効果となって発現する。従って、各々の酵素阻害剤が単独で用いられる用量よりも、本発明における医薬組成物の各阻害剤の用量は低くなるため、各々の酵素阻害剤の有する副作用も軽減することができる。

【0027】ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤の投与量の比率は、選択される阻害剤の組み合わせの違いや薬理活性程度の違いによって調製されるが、一般的にロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤の投与比率は、重量比で1:50~50:1の範囲内である。また投与量は、患者の病的状態、年齢、性別、体重、投与時間、剤形、投与方法、他の薬剤の組み合わせ等により調製する必要があるが、経口薬の場合、一般的に成人一人あたりの用量は医薬組成物で換算して0.1から1000(mg/日)の範囲である。本発明において、ロイコトリエン変換酵素阻害剤とトロンボキサン変換酵素阻害剤は、それぞれ上記の投与量を1日1回又は数回に分けて投与される。

【0028】

【実施例】以下に、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるべきものではない。

化する。16メッシュの籠に通し整粒した後、常法により打錠し、1錠当たりの重量130mg、直径7mm、主薬含量25mgの錠剤を得た。

【0030】

乳糖	62.0 g
アビセル	62.0 g
ステアリン酸マグネシウム	1.0 g

【0031】上記の本発明化合物、乳糖、アビセルPH-101（旭化成製）及びステアリン酸マグネシウムを均一になるまで充分に混合した後、3号カプセルに充填し、1カプセル当たりの内容物の重量150mg、主薬含量25mgのカプセル剤とした。

【0032】〔実験例1〕

モルモットの抗原誘発気道収縮モデルに対する薬物作用  
卵白アルブミンで感作したモルモットを用い、5%アラビアゴムに懸濁した被験化合物を経口投与し、投与2時間後の抗原誘発気道収縮に対する抑制作用をコンツェットレズラー（Konzett-Rossler）法にて測定した。感作モルモット（一群5～7匹）を35mg/kgペントバルビタール麻酔下にて、気道内にカニューレを挿入して

人工呼吸器に接続し、頸動脈内にカニューレを挿入して5mg/kgスキサメトニウム及び5mg/kgメビラミン処理を行った。次いでモルモットにネブライザーより、霧化した卵白アルブミンを吸入させて気道収縮を惹起し、人工呼吸器からの送気量に対する検出器への流出量の比を気道収縮率とし、気道収縮抑制活性を求めた。ロイコトリエン変換酵素阻害剤としてZD-2138を、トロンボキサン変換酵素阻害剤としてイスボグレルを併用した場合、それぞれの酵素阻害剤を単独で用いた場合との試験結果を以下に示す。

【0033】

【表1】

被験化合物	投与量(mg/kg, iv)	気道収縮抑制率(%)
ZD-2138 + イスボグレル	1 1	49.5
ZD-2138	1	6.8
イスボグレル	1	18.3

【0034】本発明の医薬組成物は、モルモットの抗原誘発気道収縮モデルにおいて、ロイコトリエン変換酵素阻害剤又はトロンボキサン変換酵素阻害剤を各々単独で使用した場合に比べ、気道収縮抑制率が相乗的に高まつており、医薬として有用である。

【0035】

【発明の効果】本発明の医薬組成物は、ロイコトリエン変換酵素阻害剤又はトロンボキサン変換酵素阻害剤を単独で使用した場合と比較し、各種炎症疾患の予防及び治療効果が相乗的に高く、また副作用が低減され医薬品として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マークド（参考）
A 61 K 31/38	601	A 61 K 31/38	601
31/415	606	31/415	606
31/425	603	31/425	603
31/44	606	31/44	606
31/47	604	31/47	604
	605		605

(7) 000-355551 (P2000-151

Fターム(参考) 4C084 AA20 AA24 NA05 ZA591  
ZA592 ZA891 ZA892 ZB111  
ZB112 ZB131 ZB132 ZC021  
ZC022 ZC121 ZC122 ZC201  
ZC202 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BA03 BA07 BA08  
BB03 BC17 BC28 BC38 BC84  
GA02 GA04 GA07 MA02 MA03  
MA04 NA05 ZA59 ZA89 ZB11  
ZB13 ZC02 ZC12 ZC20 ZC75

BEST AVAILABLE COPY